



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0068052
(43) 공개일자 2012년06월26일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/12 (2006.01) A61K 31/554 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7015386(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2004년06월18일
심사청구일자 2012년06월14일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2005-7025128
원출원일자(국제) 2004년06월18일
심사청구일자 2009년04월10일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년06월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/006629</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2005/000270
국제공개일자 2005년01월06일</p> <p>(30) 우선권주장
10/609,233 2003년06월27일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
메르크 파텐트 게엠베하
독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250</p> <p>(72) 발명자
차우드리 임티아즈
미국 94558 캘리포니아주 나파 골든 게이트 서클 76</p> <p>(74) 대리인
특허법인코리아나</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **폐고혈압의 치료를 위한 흡입용 제형물 및 이의 사용 방법**

(57) 요약

본 발명은 포유류 (예컨대, 인간) 에서의 폐고혈압의 치료를 위한 흡입용 제형물에 관한 것으로서, 상기 제형물은, 이에 제한되지는 않으나, 안지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하는 하나 이상의 고혈압 강하제를 함유한다. 본 발명의 제형물은 용액 또는 현탁액일 수 있으며, 바람직하게는 분무 투여에 적합하다. 본 발명은 또한 폐고혈압으로 고통받는 포유류의 치료 방법 및 상기 치료용 키트에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

치료적 유효량의 고혈압 강하제를 함유하고, 이를 필요로 하는 포유류에 흡입 투여하기에 적합한, 폐고혈압의 치료를 위한 흡입용 제형물에 있어서, 상기 폐고혈압 강하제는 ACEI, ARB, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제 중 하나 이상인 제형물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 폐고혈압의 치료를 위한 흡입용 제형물, 및 인간을 포함하는 포유류에서의 상기의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 제형물은 고혈압 강하제를 함유하며, 상기 고혈압 강하제에는 안지오텐신-전환 효소 저해제 ("ACEI"), 안지오텐신 수용체 차단제 ("ARB"), 베타 아드레날린작용성 차단제 ("베타-차단제"), 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제, 또는 이들의 임의의 조합물이 포함될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 제형물은 분무 투여되기에 적합하다. 본 발명은 또한 본 발명의 제형물을 함유하는, 폐고혈압의 치료를 위한 사전포장된 (prepackaged) 키트에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 폐고혈압은, 폐동맥 (심장에서 폐로 이어지는 혈관) 내의 압력이 정상 수준 초과로 상승하는 폐질환이다. 폐고혈압은, 치료하지 않고 방치해둘 경우 생명을 위협하게 될 수 있다. 폐고혈압의 증상에는, 적은 운동에도 숨가쁨, 피로, 흉통, 현기증발작 실신 및 기타 증상이 포함된다. 폐고혈압은 빈번히 오진되어, 정확히 진단되는 시점에는 후기 단계까지 진행되어 있는 경우가 많다. 또한, 폐고혈압은 역사적으로 만성적이며 낮은 생존률을 갖는 불치병이었다.

[0003] 알려진 원인 없이 폐고혈압이 발생할 경우, 이를 원발성 폐고혈압 (PPH) 이라 한다. PPH 는 알려지지 않은 수많은 원인을 가진다.

[0004] 폐고혈압의 원인이 알려져 있는 경우, 이를 속발성 폐고혈압 (SPH) 이라 한다. SPH 의 흔한 원인으로는, 여러가지 중에서, 호흡 장애 폐기종, 기관지염 및 만성 폐쇄성 폐장애를 들 수 있다. 기타 덜 빈번한 원인으로는, 공피증, CREST 증후군 또는 전신성 홍반성루푸스와 같은 교원-혈관 질환 또는 염증성 질환을 들 수 있다. 심실 및 동맥의 중격 결손과 같이, 폐를 통한 과다 혈액의 션팅 (shunting) 을 야기하는 선천성심장병, 만성 폐혈전색전증 (폐동맥 내에서의 오래된 혈액의 응고), HIV 감염, 간질환, 및 펜플루라민 및 텍스 펜플루라민과 같은 다이어트 약물 또한 폐고혈압의 원인이 된다.

[0005] 안지오텐신-전환 효소 저해제 (ACEI) 는 고혈압 (높은 혈관 압력) 및 울혈성 심부전의 치료에 사용되는 약물이다. 이러한 약물은 또한 심장 마비로 인해 손상된 심장에 대한 긴장 (strain) 을 경감시키는 데 사용된다. ACEI 는 단백질인 안지오텐신 I 을 안지오텐신 II 로 전환시키는 것을 도와주는 효소, 혈관을 수축시키고 체내에서의 체액의 보유를 촉진하여 혈압을 상승시키는 단백질의 생성을 차단한다. ACEI 는 또한 혈관을 이완시켜, 혈압을 낮추는 것을 돕고, 더 많은 산소-부피 혈액이 심장에 도달하도록 한다. 캡토프릴 (Capoten), 라미프릴 (Altace), 및 에날리프릴 (Vasoted) 은 통상 사용되는 ACE 저해제이다.

[0006] 로사르탄 (Cozaar) 및 발사르탄 (Diovan) 과 같은 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB) (안지오텐신 II 수용체 작용제라고도 함) 는 세포 표면 상의 수용체에서 안지오텐신 II 를 떼어냄으로써 고혈압을 감소시킨다. ARB 는 더 적은 부작용을 갖기 때문에, 덜 비싼 ACEI 저해제에 대한 대안으로서 사용된다.

[0007] 베타-아드레날린작용성 차단제 또는 베타-차단제는 고혈압의 치료에 사용된다. 베타-차단제는 또한 협심증 (흉통) 을 경감시키는 데 사용되며, 심장 마비 환자에서는 추가적인 심장마비를 예방하는 데 사용된다. 베타-차단제는 또한 불규칙적인 심박을 교정하고, 편두통을 예방하고, 떨림증 (tremor) 을 치료하기 위해 사용된다. 베타-차단제는 경쟁적인 저해제이며, 신경계 내의 베타-아드레날린수용체에 대한 호르몬을 자극하는 작용을 방해한다. 베타-차단제는, 베타-1 및 베타-2 로 공지된 두가지 개별 그룹으로 더 세분화될 수 있다. 베타-1 은 주로 심장에 작용하고, 베타-2 는 주로 기관지 조직 내의 수용체에 작용한다. 대부분의 베타-차단제는 비특이적이며, 즉, 베타-1 및 베타-2 효과를 모두 갖는다.

[0008] 현재, 칼슘-채널 차단제는 고혈압, 흉통 및 불규칙한 심박을 제어하는 데 사용된다. 칼슘-채널 차단제는,

칼슘이 심근 및 맥관벽 내를 통과하는 속도를 늦추어, 맥관을 이완시킨다. 이완된 맥관은 혈액이 맥관을 통해 더 쉽게 흐르게 하여, 혈압을 저하시킨다.

- [0009] 혈관확장제는 혈관벽의 근육에 직접 작용하여 혈관을 확장 (팽창) 시키는 약제이다. 혈관확장제는 고혈압의 치료를 위해 사용된다. 동맥을 확장시킴으로써, 상기 약물은 혈액이 동맥을 통해 더 쉽게 흐르게 하여, 혈압을 감소시킨다. 고혈압 상태는 심장 및 동맥에 무리를 주어, 시간이 지나면 영구적인 손상을 야기하기 때문에, 고혈압의 제어는 중요하다. 치료되지 않을 경우, 고혈압은 심장마비, 심부전, 졸중, 또는 신부전의 위험을 증가시킨다. 혈관확장제의 예로는 프로스타사이클린 및 이의 유사체가 포함된다.
- [0010] 프로스타사이클린 및 프로스타사이클린 유사체와 같은 혈관확장제, 및 딜티아젬 (Cardizem) 또는 니페디핀 (Procardia) 과 같은 칼슘 채널 차단제는, 전신계에 투여시 일부 환자에서 폐혈관 저항성을 감소시킨다. 예를 들어, 혈관확장제인 에포프로스테놀 (Flolan), 또는 프로스타사이클린의 연속적인 정맥내 주입은, 원발성 폐고혈압 환자에서 운동 능력, 삶의 질, 혈류동력학 및 장기간 생존을 개선시키는 것으로 확인되었다. 에포프로스테놀은 강력하고 단기간에 작용하는 혈관확장제 및 혈관 내피에 의한 혈소판 응집의 저해제이다.
- [0011] 그러나 연속적인 프로스타사이클린의 정맥내 투여는, 상기 제제가 한정된 공급처에서만 입수가가능하므로, 매우 비싸며, 최적의 관리는 프로스타사이클린을 이용한 정맥요법을 기술, 장비, 투여량 결정 시험등을 갖춘 전문화 센터에서 시작되어야 하는 것을 요구하기 때문에 폐 고혈압을 위한 이상적인 치료법과는 거리가 있다. 또한, 프로스타사이클린의 연속적인 정맥내 투여는 턱의 통증, 구역질, 및 식욕부진, 및 전달계 내의 연장된 도관 (cathertization) 및 파괴의 잠재적 위험 및 불편함을 포함하는 부작용을 환자에서 야기한다. 더욱이, 상기 제제는 폐 시스템에 의해 실제 흡수된 제제의 적은 비율만이 전신계에 전달되기 때문에, 고투여량으로 투여되어야 한다.
- [0012] 에포프로스테놀 또는 프로스타사이클린 유사체인 트레프로스티닐 나트륨은 폐고혈압의 치료를 위해 주사 투여될 수 있다. 그러나, 전달이 전신성이며, 폐에만 국소화되지 않는다. 따라서, 상기 약물은 고투여량으로 투여되어야 하며, 오직 적은 비율만이 실제로 폐에 도달한다.
- [0013] 칼슘 채널 차단제는 폐의 혈관수축을 경감시키고, PPH 환자의 약 20% 에서 수명을 연장시킬 수 있는 것으로 나타나 있다 [본원에 참조병합되는 문헌 {Rich S, Kaufmann E, Levy PS. *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med 1992; 327: 76-81} 참조]. 급성 혈류동력학적 반응의 징후를 나타내는 환자에서, 경구 투여된 칼슘 채널 차단제를 이용한 장기 치료는 지속된 혈류동력학적 반응을 생성하고 생존을 증가시킬 수 있다. 그러나, 경구 투여는 폐에 국소화된 효과를 나타내지 않으므로, 전신적 효과를 나타내는 고투여량으로 투여되어야 하며, 이는 불필요할 수 있다. 또한, 연장된 기간에 걸친 고투여량으로의 경구 투여는 일부 환자에서 원치 않은 부작용을 생성할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0014] 따라서, 개선된 고혈압 치료 방법이 요구된다.

과제의 해결 수단

발명의 개요

- [0015] 본원에서 제공되는 제형물은 의학적 상태, 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 및/또는 개선하기 위해 사용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 치료는 상기 상태, 장애 또는 질환 중 하나 이상이 개선되거나 그렇지 않으면 유리하게 변화되는 임의의 방식을 의미한다. 치료는 또한 본원의 제형물의 임의의 약학적 또는 의학적 사용을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정 제형물의 투여에 의한 특정 장애의 증상의 개선은 상기 제형물의 투여에 기인하거나 이와 관련될 수 있는, 영구적 또는 일시적, 지속적 또는 순간적인 임의의 감소를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료적 유효량" 은 의학적 상태, 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 예방 및/또는 개선하기에 충분한 약 물질의 양을 의미한다. 이는 또한 산업 및/또는 규제적 표준에 근거하여, 약물 물질의 안전하고 허용가능한 양을 포함할 수 있다.
- [0017] 하나의 대체 구현예에서, 본원에서 제공되는 제형물은 개체에서 호흡 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 및/또는 개선을 위해 사용된다. 다른 대체 구현예에서, 본 발명은 폐고혈압 또는 다른 관련 장애의 하나

이상의 증상의 치료, 예방 및/또는 개선용 제형물을 제공한다.

- [0018] 한 바람직한 구현예에서, 본 발명은 흡입 투여에 적합한, 포유류 (예컨대, 인간) 에서의 폐고혈압 치료용 제형물을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 제형물은 흡입 투여에 적합하다. 본 발명의 제형물은 치료적 유효량의 고혈압 강하제를 함유한다. 본 발명의 제형물에 사용하기에 적합한 고혈압 강하제에는 ACEI, ARB, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제, 또는 이들의 임의의 조합물이 포함된다. 한 대체 구현예에서, 본 발명의 제형물은 2 가지 이상의 고혈압 강하제의 조합물을 함유한다.
- [0019] 본 발명의 제형물은 흡입에 적합한 한, 용액 또는 수성 현탁액으로서 제공될 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 제형물은 멸균성이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 제형물은 안정하다. 또한, 완충제를 첨가하여 상기 제형물의 pH 수준을 조정할 수 있다. 또한, 본 발명의 제형물은 항균성 방부제를 함유할 수 있다. 이와 달리, 본 발명의 제형물은 방부제를 함유하지 않을 수 있다. 한 구현예에서, 본 발명의 제형물은 폐고혈압의 임의의 진단 또는 수준을 다루는 데 적합하다.
- [0020] 본 발명은 또한 동물 또는 인간을 포함하는 포유류에서의 폐고혈압의 치료방법에 관한 것이다. 한 구현예에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 제형물의 투여를 필요로 하는 포유류에 이를 투여하는 단계를 포함한다. 한 구현예에서, 본 발명의 방법은 폐고혈압의 치료에 유용하거나 이와 관련된 다른 치료법 또는 약학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 치료법 및/또는 약학적 제제에는 예를 들어, 항응고제 및 이뇨제가 포함된다.
- [0021] 추가로, 본 발명은 포유류에서의 폐고혈압의 치료용 키트에 관한 것이다. 한 구현예에서, 본 발명의 키트는 본 발명의 제형물을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 키트의 제형물은 사전계량 (premeasure), 사전혼합 (premix) 및 사전포장 (prepackage) 된다. 한 대체 구현예에서, 상기 키트는 상기 제형물의 투여에 대한 설명서를 추가로 포함한다.
- [0022] 다른 구현예에서, 본 발명의 특징 및 이점은, 하기의 본 발명의 상세한 설명의 견지에서 당업자에게 자명할 것이다.
- [0023] 발명의 상세한 설명
- [0024] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "안지오텐신 전환 효소 저해제" 또는 "ACEF" 는 안지오텐신 전환 효소의 효소적 활성을 저해하는 임의의 약학적 제제를 의미한다. 본원에서 사용하기에 적합한 ACEI 에는, 이에 제한되지는 않으나, 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 트랜돌라프릴, 및 이들의 프로드러그, 염 및 이성질체가 포함된다.
- [0025] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "안지오텐신 수용체 차단제" 또는 "ARB" 또는 "안지오텐신 II 수용체 작용제" 는 다수의 조직에서 발견되는 수용체에 대한 안지오텐신 II 의 결합을 선택적으로 차단하는 임의의 약학적 제제를 의미한다. 본원에 사용하기에 적합한 ARB 에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 올메사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄, 및 이들의 프로드러그, 염 및 이성질체가 포함된다.
- [0026] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "베타 아드레날린작용성 차단제" 또는 "베타-차단제" 는 체내에서 베타-아드레날린작용성 물질을 차단하는 임의의 약학적 제제를 의미한다. 예를 들어, 베타-차단제는 자율 (불수의) 신경계의 "교감" 부분 및 심근의 활성화에 있어서 중요한 제제인 베타-아드레날린 작용성 물질 아드레날린 (에피네프린) 을 차단할 수 있다. 본원에 사용하기에 적합한 베타-차단제에는, 이에 제한되지는 않으나, 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 카르테올롤, 카르베딜롤, 에스몰롤, 라베탈롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 옥스프레놀롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 솔탈롤 및 티몰롤, 및 이들의 프로드러그, 염 및 이성질체가 포함된다.
- [0027] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "칼슘-채널 차단제" 는 동맥 및 심장의 근육 세포로의 칼슘의 진입을 늦추거나 차단하는 임의의 약학적 제제를 의미한다. 본원에 사용하기에 적합한 칼슘 채널 차단제에는, 이에 제한되지는 않으나, 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 플루나리진, 이스라디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 베라파밀, 및 이의 프로드러그, 염 및 이성질체가 포함된다.
- [0028] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "혈관확장제" 는 혈관을 팽창시키는 임의의 약학적 제제를 의미한다. 본원에서 사용하기에 적합한 혈관확장제에는, 이에 제한되지는 않으나, 아테닌, 아르기닌, 독사조신, 히드랄

라진 히드로클로라이드, 이소소르바이드 이니트레이트, 이소소르바이드 모노니트레이트 미녹시딜, 니코티네이트, 니트로글리세린, 펜톨아민, 프라조신, 테라조신 및 이의 프로드러그, 염 및 이성질체가 포함된다. 본원에서 사용하기에 적합한 혈관확장제에는 또한, 프로스타사이클린 (에포프로스테놀), 및 일로프로스트 및 트레프로스티닐을 포함하는 프로스타사이클린 유사체를 포함하는 프로스타글란딘 (에이코사노이드) 이 포함된다. 하기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 각종 프로스타글란딘, 및 이러한 천연 프로스타글란딘의 반합성 (semisynthetic) 또는 합성 유도체, 또는 혈관확장제로 작용할 수 있는 임의의 유도체 또는 임의의 프로스타글란딘 유사체, 및 이들의 프로드러그, 염 및 이성질체 또한 본 발명에 포함된다: PGE-1; PGE-2; PGF-2. 알파; PGA-1; PGB-1; PGD-2; PGE-M; PGF-M; PGH-2; PGI-2; 19-히드록시-PGA-1; 19-히드록시-PGB-1; PGA-2; PGB-2; 19-히드록시-PGA-2; 19-히드록시-PGB-2; PGB-3; PGF-1. 알파; 15-메틸-PGF-2. 알파.; 16,16-디메틸-.DELTA..sup.2-PGE-1 메틸 에스테르; 15-데옥시-16-히드록시-16-메틸-PGE-1 메틸 에스테르; 16,16-디메틸-PGE-2; 11-데옥시-15-메틸-PGE-1; 16-메틸-18,18,19,19-테트라히드로카르바사이클린; (16RS)-15-데옥시-16-히드록시-16-메틸-PGE-1 메틸 에스테르; (+)-4,5-디데히드로-16-페녹시-.알파.-테트라노르-PGE-2 메틸 에스테르; 11-데옥시-11a,16,16-트리메틸-PGE-2; (+)-11a,16a,b-디히드록시-1,9-디옥소-1-(히드록시메틸)-16-메틸-트랜스-프로스텐; 9-클로로-16,16-디메틸-PGE-2; 아르보프로스틸; 일로프로스트; CL.15.347.

[0029] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "고혈압 강하 약학적 제제" 는 임의의 ACEI, ARB, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제, 혈관확장제, 또는 구강 흡입, 예컨대, 분무를 통해 폐고혈압을 치료할 수 있는 임의의 기타 화합물을 의미한다. 상기 목록의 고혈압 강하제는 현재 미국에서 임상 실습에의 사용이 승인되지 않았으나, 장차 승인될 것으로 생각된다.

[0030] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폐고혈압" 은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 폐고혈압의 임의의 형태, 진단, 수준 또는 단계를 의미한다: 원발성 또는 속발성 폐고혈압, 폐동맥 고혈압, 폐정맥 고혈압, 호흡계의 장애 또는 체온저하와 관련된 폐고혈압, 만성 혈전 또는 색전 질환으로부터 야기된 폐고혈압, 또는 폐맥 관계에 직접적인 영향을 미치는 장애로부터 야기된 폐고혈압. 용어 "폐고혈압" 에는 또한, 급성 폐혈관수축에 의해 특징화되는 기타 호흡기 장애, 예컨대, 폐렴, 외상성 손상, 흡인 또는 흡입 손상, 폐에서의 지방 색전증, 폐의 산증 감염, 성인 호흡곤란증후군, 급성 폐부종, 급성 고산병, 심장수술 후유증 (post-cardiac surgery), 급성 폐고혈압, 신생아의 지속적인 폐고혈압, 출생전후기 흡인 증후군, 유리질막병 (hyaline member disease), 급성 폐혈전색전증, 헤파린-프로토킨 반응, 폐혈증, 천식지속상태 또는 저산소증 (의원성 (iatrogenic) 저산소증 포함) 으로부터 야기된 장애, 및 기타 가역적 폐혈관수축 형태가 포함된다. 이러한 폐장애는 또한 각종 백혈구 서브클래스 (subclass) 를 포함하는 비(非)정주세포 형의 폐 내로의 이동과 관련된 것들을 포함하는 폐의 감염에 의해 특징화된다.

[0031] 한 대체 구현예에서, 본 발명의 제형물은 고혈압 강하제의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 유도체에는, 이에 제한되지는 않으나, 그의 염, 에스테르, 에놀 에테르, 에놀 에스테르, 산, 염기, 용매화물, 수화물 또는 프로드러그가 포함된다. 상기 유도체는 이러한 유도화를 위한 공지된 방법을 이용하여 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 제조된 상기 화합물은 실질적인 독성 효과 없이 동물 또는 인간에 투여될 수 있다.

[0032] 적합한 "약학적으로 허용가능한 염" 에는, 통상적으로 사용되는 비독성 염, 예를 들어, 무기 염기와의 염, 예컨대, 알칼리 금속염 (예컨대, 나트륨 염 및 칼륨 염), 알칼리토금속염 (예컨대, 칼슘염 및 마그네슘염), 암모늄염; 또는 유기 염기와의 염, 예를 들어, 아민염 (예컨대, 메틸아민염, 디메틸아민염, 시클로헥실아민염, 벤질아민염, 피페리딘염, 에틸렌디아민염, 에탄올아민염, 디에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 트리스(히드록시메틸아미노)에탄염, 모노메틸-모노에탄올아민염, 프로카인염 및 카페인염), 염기성 아미노산염 (예컨대, 아르기닌염 및 리신염), 테트라알킬 암모늄 염 등, 또는 폐고혈압 강하제가 액체 매질 중에 용해되어 존재할 수 있게 하거나, 액체 매질, 바람직하게는 수성 매질 중에서 제조되고/되거나 효과적으로 투여될 수 있게 하는 기타 염 형태가 포함된다. 상기 염은 통상의 방법, 예를 들어 대응하는 산 및 염기로부터 또는 염 교환에 의해 제조될 수 있다.

[0033] 예를 들어, 한 대체 구현예에서, 고혈압 강하제는 유리 염기 형태로 또는 염 형태로 (예컨대, 약학적으로 허용가능한 염으로서) 사용될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 적합한 예에는, 무기산 부가염, 예컨대, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트, 및 니트레이트; 유기산 부가염, 예컨대, 아세테이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 락테이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 및 아스코르베이트; 산성 아미노산과의 염, 예컨대, 아스파르테이트 및 글루타메이트; 알칼리 금속염, 예컨대, 나트륨 염 및 칼륨 염; 알칼리 토금속

염, 예컨대, 마그네슘염 및 칼슘염; 암모늄염; 유기 염기성 염, 예컨대, 트리메틸아민염, 트리에틸아민염, 피리딘염, 피콜린염, 디시클로헥실아민염, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민염; 및 염기성 아미노산과의 염, 예컨대, 리신염 및 아르기닌염이 포함된다. 일부 경우, 상기 염은 수화물 또는 에탄올 용매화물일 수 있다.

[0034] 에테르의 예로는, 이에 제한되지는 않으나, 알킬 에테르, 예를 들어, 저급 알킬 에테르 예컨대, 메틸 에테르, 에틸 에테르, 프로필 에테르, 이소프로필 에테르, 부틸 에테르, 이소부틸 에테르, t-부틸 에테르, 펜틸 에테르 및 1-시클로프로필 에틸 에테르; 및 중급 또는 고급 알킬 에테르, 예컨대, 옥틸 에테르, 디에틸헥실 에테르, 라우릴 에테르 및 세틸 에테르; 불포화 에테르 예컨대, 올레일 에테르 및 리놀레닐 에테르; 저급 알케닐 에테르, 예컨대, 비닐 에테르, 알릴 에테르; 저급 알키닐 에테르 예컨대, 에티닐 에테르 및 프로피닐 에테르; 히드록시 (저급) 알킬 에테르 예컨대, 히드록시에틸 에테르 및 히드록시이소프로필 에테르; 저급 알콕시 (저급) 알킬 에테르 예컨대, 메톡시메틸 에테르 및 1-메톡시에틸 에테르; 임의 치환된 아릴 에테르 예컨대, 페닐 에테르, 토실 에테르, t-부틸페닐 에테르, 살리실 에테르, 3,4-디-메톡시페닐 에테르 및 벤즈아미도페닐 에테르; 및 아릴 (저급) 알킬 에테르 예컨대, 벤질 에테르, 트리틸 에테르 및 벤즈히드릴 에테르, 또는 폐고혈압 강하제가 액체 매질 중에 용해된 상태로 존재할 수 있게 하거나, 액체 매질, 바람직하게는 수성 매질 중에서 제조되고/되거나 효과적으로 투여될 수 있게 하는 기타 에테르 형태가 포함될 수 있다.

[0035] 에스테르의 예에는, 이에 제한되지는 않으나, 지방족 에스테르, 예를 들어, 저급 알킬 에스테르 예컨대, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르 및 1-시클로프로필에틸 에스테르; 저급 알케닐 에스테르 예컨대, 비닐 에스테르 및 알릴 에스테르; 저급 알키닐 에스테르 예컨대, 에티닐 에스테르 및 프로피닐 에스테르; 히드록시 (저급) 알킬 에스테르 예컨대, 히드록시에틸 에스테르; 저급 알콕시 (저급) 알킬 에스테르 예컨대, 메톡시메틸 에스테르 및 1-메톡시에틸 에스테르 및 임의 치환된 아릴 에스테르 예컨대, 예를 들어, 페닐 에스테르, 토실 에스테르, t-부틸페닐 에스테르, 살리실 에스테르, 3,4-디-메톡시페닐 에스테르 및 벤즈아미도페닐 에스테르; 및 아릴 (저급) 알킬 에스테르 예컨대, 벤질 에스테르, 트리틸 에스테르 및 벤즈히드릴 에스테르, 또는 폐고혈압 강하제가 액체 매질 중에 용해된 상태로 존재할 수 있게 하거나, 액체 매질, 바람직하게는 수성 매질 중에서 제조되고/되거나 효과적으로 투여될 수 있게 하는 기타 에스테르 형태가 포함될 수 있다.

[0036] 또한, 본원에서 제공되는 제형물 및 방법에 사용하기 위한 고혈압 강하제는 키랄 (chiral) 중심을 함유할 수 있다. 상기 키랄 중심은 (R) 또는 (S) 배열일 수 있거나, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 따라서, 본원에서 제공되는 제형물에 사용하기 위한 화합물은 거울상이성질체적으로 순수할 수 있거나, 또는 입체이성질체 또는 부분입체이성질체 혼합물일 수 있다. 본원에서 제공되는 화합물의 키랄 중심은 생체 내에서 에피머화 (epimerization) 를 겪을 수 있다. 따라서, 당업자는, 생체 내에서 에피머화를 겪는 화합물에 대해, 화합물을 그의 (R) 형태로 투여하는 것은, 상기 화합물을 그의 (S) 형태로 투여하는 것과 동등함을 알 수 있을 것이다.

[0037] 본 발명은 폐고혈압의 치료를 위한 흡입용 제형물을 제공하는 것으로서, 여기서, 상기 제형물은 폐고혈압의 치료를 위해 치료적 유효량의 고혈압-강하제를 함유하며, 상기 고혈압-강하제는 ACEI, ARB, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제, 또는 이들의 임의의 조합물이다.

[0038] 본 발명은, 부분적으로, 폐고혈압의 치료를 위한 ACEI, ARB, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제의 공지된 전신성 고혈압 강하 효과를 전제로 한다. 본 발명의 제형물은 폐고혈압의 치료를 위한 통상의 수단에 대한 개선을 대표하는 것으로 생각되는데, 이는 고혈압-강하제의 전달이 전신계 전달과 반대로 사용자의 폐 시스템에 국소화될 것이기 때문이다. 국소화된 치료법은 증가된 효능 및/또는 연장된 치료 효과 뿐만 아니라 생체이용가능성을 증가시킬 수 있을 것으로 생각된다. 증가된 생체이용가능성으로 인해, 본 발명의 제형물은 폐고혈압을 효과적으로 치료하면서 보다 낮은 투여량의 고혈압 강하제를 함유할 수 있다. 추가로, 국소화된 치료법은 보다 낮은 투여량으로 인한 부작용을 감소시키고, 더 낮은 침투성 또는 시간-소비적 전신계 전달 방법으로 인한 환자의 불편감 및 불편함을 감소시킬 수 있는 것으로 생각된다.

[0039] 본 발명의 한 구현예에서, 치료적 유효량의 고혈압 강하제는 약 0.001 mg/ml 내지 약 20 mg/ml 의 ACEI, ARB, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제, 혈관확장제, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함할 수 있다. 한 대체 구현예에서, 치료적 유효량의 고혈압-강하제는 약 0.008 mg/ml 내지 약 15.0 mg/ml 를 포함할 수 있다. 이는 또한 하기 중간 범위를 포함할 수도 있다: 약 0.001 mg/ml 내지 약 0.50 mg/ml; 약 0.51 mg/ml 내지 약 1.00 mg/ml; 약 1.01 mg/ml 내지 약 1.50 mg/ml; 약 1.51 mg/ml 내지 약 2.00 mg/ml; 약 2.51 mg/ml 내지 약 3.00 mg/ml; 약 3.01 mg/ml 내지 약 3.50 mg/ml; 약 3.51 mg/ml 내지 약 4.00 mg/ml; 약 4.01 mg/ml 내지 약 4.50 mg/ml; 약 4.51 mg/ml 내지 약 5.00 mg/ml; 약 5.01 mg/ml 내지 약 5.50 mg/ml; 약 5.51 mg/ml 내지 약

6.00 mg/ml; 약 6.01 mg/ml 내지 약 6.50 mg/ml; 약 6.51 mg/ml 내지 약 7.00 mg/ml; 약 7.01 mg/ml 내지 약 7.50 mg/ml; 약 7.51 mg/ml 내지 약 8.00 mg/ml; 약 8.01 mg/ml 내지 약 8.50 mg/ml; 약 8.51 mg/ml 내지 약 9.00 mg/ml; 약 9.01 mg/ml 내지 약 9.50 mg/ml; 약 9.51 mg/ml 내지 약 10.00 mg/ml; 약 10.01 mg/ml 내지 약 10.50 mg/ml; 약 10.51 mg/ml 내지 약 11.00 mg/ml; 약 11.01 mg/ml 내지 약 11.50 mg/ml; 약 11.50 mg/ml 내지 약 12.00 mg/ml; 약 12.00 mg/ml 내지 약 12.51 mg/ml; 약 12.51 mg/ml 내지 약 13.00 mg/ml; 약 13.01 mg/ml 내지 약 13.50 mg/ml; 약 13.51 mg/ml 내지 약 14.00 mg/ml; 약 14.01 mg/ml 내지 약 14.50 mg/ml; 약 14.51 mg/ml 내지 약 15.00 mg/ml.

[0040] 본 발명의 한 대체 구현예에서, 치료적 유효량의 고혈압-강하제는 하기 중간 범위를 포함할 수 있다; 약 0.001 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml; 약 0.005 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml; 약 0.01 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml; 약 0.05 mg/ml 내지 약 0.1 mg/ml; 약 0.05 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml.

[0041] 본 발명의 다른 대체 구현예에서, 치료적 유효량의 고혈압-강하제는 약 0.001 내지 약 10 mg/ml 의 고혈압-강하성 약학적 제제를 포함할 수 있으며, 하기의 중간량을 포함할 수 있다: 약 0.001 mg/ml 내지 약 1.25 mg/ml; 약 1.25 mg/ml 내지 약 1.50 mg/ml; 약 1.50 mg/ml 내지 약 1.75 mg/ml; 약 1.75 mg/ml 내지 약 2.00 mg/ml; 약 2.0 mg/ml 내지 약 2.25 mg/ml; 약 2.25 mg/ml 내지 약 2.50 mg/ml; 약 2.50 mg/ml 내지 약 2.75 mg/ml; 약 2.75 mg/ml 내지 약 3.00 mg/ml; 약 3.0 mg/ml 내지 약 3.25 mg/ml; 약 3.25 mg/ml 내지 약 3.50 mg/ml; 약 3.50 mg/ml 내지 약 3.75 mg/ml; 약 3.75 mg/ml 내지 약 4.00 mg/ml; 약 4.0 mg/ml 내지 약 4.25 mg/ml; 약 4.25 mg/ml 내지 약 4.50 mg/ml; 약 4.50 mg/ml 내지 약 4.75 mg/ml; 약 4.75 mg/ml 내지 약 5.00 mg/ml; 약 5.0 mg/ml 내지 약 5.25 mg/ml; 약 5.25 mg/ml 내지 약 5.50 mg/ml; 약 5.50 mg/ml 내지 약 5.75 mg/ml; 약 5.75 mg/ml 내지 약 6.00 mg/ml; 약 6.0 mg/ml 내지 약 6.25 mg/ml; 약 6.25 mg/ml 내지 약 6.50 mg/ml; 약 6.50 mg/ml 내지 약 6.75 mg/ml; 약 6.75 mg/ml 내지 약 7.00 mg/ml; 약 7.0 mg/ml 내지 약 7.25 mg/ml; 약 7.25 mg/ml 내지 약 7.50 mg/ml; 약 7.50 mg/ml 내지 약 7.75 mg/ml; 약 7.75 mg/ml 내지 약 8.00 mg/ml; 약 8.0 mg/ml 내지 약 8.25 mg/ml; 약 8.25 mg/ml 내지 약 8.50 mg/ml; 약 8.50 mg/ml 내지 약 8.75 mg/ml; 약 8.75 mg/ml 내지 약 9.00 mg/ml; 약 9.0 mg/ml 내지 약 9.25 mg/ml; 약 9.25 mg/ml 내지 약 9.50 mg/ml; 약 9.50 mg/ml 내지 약 9.75 mg/ml; 약 9.75 mg/ml 내지 약 10.00 mg/ml.

[0042] 한 구현예에서, 본 발명의 제형물은 치료적 유효량의 폐고혈압 제제를 함유하는 흡입용 용액이다. 바람직하게는, 본 발명의 흡입용 용액은 분무 투여되기에 적합하다. 본 발명의 제형물은 또한 수성 현탁액으로 제공될 수도 있다. 한 구현예에서, 본 발명의 제형물은 수성 현탁액 내에 치료적 유효량의 폐고혈압 강하제를 함유한다.

[0043] 본원에서 제공되는 제형물은, 생리적으로 투여가 허용되는 임의의 약리학적으로 적합한 유체를 함유할 수 있으며, 상기 적합한 유체에는, 이에 제한되지는 않으나, 물, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염(들) 을 갖는 염수 수용액, 알콜, 글리콜 또는 이들의 임의의 혼합물이 포함된다. 한 구현예에서, 본 발명의 제형물은 물을 함유한다. 본 발명의 제형물에 사용하기 위한 물은 흡입된 약물에서 사용하기 위한 적용가능한 규제 요건에 부합하거나 이를 넘어서야 한다. 미국 약전 (United States Pharmacopoeia) 에 의해 "주사용 멸균수 (Sterile Water for Injection)" 또는 "흡입용 멸균수 (Sterile Water for Inhalation)" 로 확립된 상세사항이 본 발명의 제형물의 제조에 사용하기에 적합한 물의 예이다.

[0044] 한 대체 구현예에서, 본 발명의 제형물은 방부제, 현탁제, 습윤제, 등장제 (tonicity agent) 및/또는 희석제를 함유할 수 있다. 본원에서 제공되는 제형물은 비강내 투여에 대해 생리적으로 허용되는 하나 이상의 약리학적으로 적합한 현탁 유체를 약 0.01% 내지 약 90%, 또는 약 0.01% 내지 약 50%, 또는 약 0.01% 내지 약 25%, 또는 약 0.01% 내지 약 10%, 또는 약 0.01% 내지 약 5% 함유할 수 있다. 본원에서 사용하기에 약리학적으로 적합한 유체에는, 이에 제한되지는 않으나, 극성 용매가 포함되며, 상기 극성 용매에는 히드록실기 또는 다른 극성기를 함유하는 화합물이 포함된다. 용매에는, 이에 제한되지는 않으나, 물 또는 알콜, 예컨대, 에탄올, 이소프로판올, 및 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글리콜 에테르, 글리세롤을 포함하는 글리콜 및 폴리옥시에틸렌 알콜이 포함된다. 극성 용매에는 또한 이에 제한되지는 않으나, 물, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염(들) 을 갖는 염수 수용액, 알콜, 글리콜 또는 이들의 혼합물을 포함하는 프로톤성 용매가 포함된다. 한 대체 구현예에서, 본 발명의 제형물에 사용하기 위한 물은 흡입된 약물에 사용하기 위한 적용가능한 규제 요건에 부합하거나 이를 넘어서야 한다.

[0045] 멸균 또는 적절한 항균성 방부제는 본 발명의 제형물의 일부로서 제공될 수 있다. 특정한 본 발명의 제형물은 경구 투여되는 것으로 의도되기 때문에, 이는 병원성 유기체가 없는 것이 바람직하다. 멸균 액체 현탁액의 이점은, 현탁 제형물이 비강내 투여되는 경우 개체 내로 오염물이 들어갈 가능성이 감소되어, 기회감

염의 가능성이 감소된다는 것이다. 멸균을 달성하기 위해 고려될 수 있는 방법에는, 당업계에서 공지된 임의의 적절한 멸균 단계가 포함될 수 있다. 한 구현예에서, 약물 물질 (예컨대, 플루티카손) 은 멸균 조건 하에서 제조되며, 미세화 (micronization) 는 멸균 환경에서 수행되고, 혼합 및 포장은 멸균 조건 하에서 수행된다. 대체 구현예에서, 본 발명의 제형물은 멸균 여과되어, 예를 들어 비강 스프레이 장치에 사용되는 멸균 단위 투여량 제형물을 제공하는 단위 투여량 바이알을 포함하는 바이알에 충전된다. 각 단위 투여량 바이알은 멸균될 수 있으며, 다른 바이알 또는 다음 투여량을 오염시키지 않고 적절히 투여된다. 한 대체 구현예에서, 본 발명의 제형물 내의 하나 이상의 성분은 증기, 감마 방사선에 의해 멸균될 수 있거나, 멸균 스테로이드 분말 및 적절한 경우 기타 멸균 성분을 이용하거나 혼합하여 제조된다. 또한, 상기 제형물은 멸균 조건 하에서 제조 및 취급될 수 있거나, 또는 포장 전후에 멸균될 수 있다.

[0046] 멸균에 부가하여 또는 멸균 대신, 본 발명의 제형물은 미생물 오염 가능성을 최소화하기 위해 약학적으로 허용가능한 방부제를 함유할 수 있다. 또한, 상기 제형물의 안정성을 증가시키기 위해, 약학적으로 허용가능한 방부제가 본 발명의 제형물에 사용될 수 있다. 그러나, 치료되는 조직이 자극에 민감할 수 있기 때문에, 흡입 안전성을 고려하여 임의의 방부제를 선택해야 한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 방부제에는, 이에 제한되지는 않으나, 페닐에틸 알콜, 벤즈알코늄 클로라이드 또는 벤조산, 또는 벤조에이트, 예컨대 나트륨 벤조에이트 및 페닐에틸 알콜을 포함하는, 병원성 입자에 의한 오염으로부터 용액을 보호하는 것들이 포함된다. 바람직하게는, 본 발명의 제형물에 사용하기 위한 방부제는 벤즈알코늄 클로라이드이다. 특정 구현예에서, 본 발명의 제형물은 약 0.001% 내지 약 10.0% w/w 의 벤즈알코늄 클로라이드, 또는 약 0.01% v/w 의 페닐에틸 알콜을 함유한다. 방부제는 또한 약 0.001% 내지 약 1%, 바람직하게는 약 0.002% 내지 약 0.02%, 더욱 바람직하게는 0.02% w/w 의 양으로 존재할 수 있다.

[0047] 본원에서 제공되는 제형물은 또한 약 0.001% 내지 약 90%, 또는 약 0.001% 내지 약 50%, 또는 약 0.001% 내지 약 25%, 또는 약 0.001% 내지 약 10%, 또는 약 0.001% 내지 약 1% 의 하나 이상의 유효제, 습윤제 또는 현탁제를 함유할 수 있다. 본원에서 사용하기 위한 상기 제제에는, 이에 제한되지는 않으나, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트 (폴리소르베이트 80), 폴리소르베이트 20 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트), 폴리소르베이트 65 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 트리스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트를 포함하는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방 에스테르 또는 폴리소르베이트; 레시틴; 알긴산; 나트륨 알기네이트; 칼슘 알기네이트; 암모늄 알기네이트; 칼슘 알기네이트; 프로판-1,2-디올 알기네이트; 한천; 카라기난; 로커스트콩검 (locust bean gum); 구아검; 트라가칸트; 아카시아; 잔탄검; 카라야검; 펙틴; 아미드화 펙틴; 암모늄 포스파타이드; 미세결정질 셀룰로오스; 메틸셀룰로오스; 히드록시프로필셀룰로오스; 히드록시프로필메틸셀룰로오스; 에틸메틸셀룰로오스; 카르복시메틸셀룰로오스; 지방산의 나트륨, 칼슘 및 칼슘염; 지방산의 모노- 및 디-글리세라이드; 모노- 및 디-글리세라이드의 아세트산 에스테르; 지방산의 모노- 및 디-글리세라이드의 락산 에스테르; 지방산의 모노- 및 디-글리세라이드의 시트르산 에스테르; 모노- 및 디-글리세라이드의 타르타르산 에스테르; 지방산의 모노- 및 디-글리세라이드의 모노- 및 디아세틸타르타르산 에스테르; 지방산의 모노- 및 디-글리세라이드의 혼합 아세트산 및 타르타르산 에스테르; 지방산의 수크로오스 에스테르; 수크로글리세라이드; 지방산의 폴리글리세롤 에스테르; 피마자유의 축합 지방산의 폴리글리세롤 에스테르; 지방산의 프로판-1,2-디올 에스테르; 나트륨 스테아로일-2-락틸레이트; 칼슘 스테아로일-2-락틸레이트; 스테아로일 타르트레이트; 소르비탄 모노스테아레이트; 소르비탄 트리스테아레이트; 소르비탄 모노라우레이트; 소르비탄 모노올레이트; 소르비탄 모노팔미테이트; 퀴라리아 (quillaia) 추출물; 대두유의 이량체화 (dimerised) 지방산의 폴리글리세롤 에스테르; 산화 중합된 대두유; 및 펙틴 추출물이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0048] 본 발명의 제형물은 추가로 약리학적으로 적합한 하나 이상의 부형제 및 첨가제를 약 0.001% 내지 약 90%, 또는 약 0.001% 내지 약 50%, 또는 약 0.001% 내지 약 25%, 또는 약 0.001% 내지 약 10%, 또는 약 0.001% 내지 약 1% 함유할 수 있다. 부형제 및 첨가제는 일반적으로 약리학적 활성이 없거나, 또는 적어도 원치않은 약리학적 활성이 없다. 이들의 농도는 이러한 제제가 존재하든 부재하든, 선택된 약제에 따라 달라질 수 있거나, 또는 이들의 농도는 본 발명의 본질적 특징이 아니다. 부형제 및 첨가제에는, 이에 제한되지는 않으나, 계면활성제, 보습제, 안정화제, 착화제 (complexing agents), 항산화제, 또는 당업계에 공지된 기타 첨가제가 포함될 수 있다. 착화제에는, 이에 제한되지는 않으나, 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) 또는 이의 염, 예컨대, 2나트륨 염, 시트르산, 니트릴로트리아세트산 및 이의 염이 포함된다. 다른 구현예에서, 특히 본원에서 제공되는 현탁 제형물에서, 착화제는 나트륨 에데테이트이다. 한 구현예에서, 조성물은 나트륨 에데테이트를 약 0.05 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml, 또는 약 0.1 mg/ml 내지 약 0.2 mg/ml 의 농도

로 함유한다. 또한, 예를 들어, 본 발명의 제형물은 점막의 건조를 억제하고 자극을 예방하기 위한 휴펙턴트(humectant)를 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량% 함유할 수 있다. 임의의 다양한 약학적으로 허용가능한 휴펙턴트가 사용될 수 있으며, 상기 휴펙턴트에는 예를 들어, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 또는 이들의 혼합물이 포함된다.

[0049] 본원에서 제공되는 제형물은 또한, 본 발명의 제형물의 임의의 성분의 용해도를 증가시키는 하나 이상의 용매 또는 공용매(co-solvent)를 약 0.001% 내지 약 90%, 또는 약 0.001% 내지 약 50%, 또는 약 0.001% 내지 약 25%, 또는 약 0.001% 내지 약 10%, 또는 약 0.001% 내지 약 10% 함유할 수 있다. 본원에서 사용되는 용매 또는 공용매에는, 이에 제한되지는 않으나, 히드록실화 용매 또는 기타 약학적으로 허용가능한 극성 용매, 예컨대, 이소프로필 알콜, 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글리콜 에테르, 글리세롤 및 폴리옥시에틸렌 알콜을 포함하는 알콜이 포함된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 제형물은 당업계에 공지된 하나 이상의 통상의 희석제를 함유할 수 있다. 바람직한 희석제는 정제수이다.

[0050] 등장제(또는 삼투 조절제)는 본 발명의 제형물의 등장성을 조절하기 위해 첨가될 수 있다. 상기 제제에는, 이에 제한되지 않으나, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화아연, 염화칼슘 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 기타 삼투 조절제에는, 이에 제한되지는 않으나, 만니톨, 글리세롤, 및 텍스트로오스 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 대체 구현예에서, 본 발명의 제형물은 약 0.01% 내지 약 10% w/w, 또는 1% 내지 약 6% w/w 을 함유할 수 있다. 다른 대체 구현예에서, 본 발명의 제형물은 등장성이다.

[0051] 본 발명의 특정 구현예에서, 본 발명의 제형물은 약 2.0 내지 약 8.0 의 pH 를 가진다. 바람직하게는, 본 발명의 제형물의 pH 는 약 3.0 내지 약 6.0, 바람직하게는 약 3.0 내지 약 4.0 이다. 임의로, 본 발명의 제형물은 이 제형물을 목적인 pH 로 유지하기 위한 pH 완충제를 함유한다. 본원에서 사용하기에 적합한 완충제에는, 이에 제한되지는 않으나, 시트르산/포스페이트, 수산화나트륨, 시트르산나트륨, 아세테이트, 바르비탈, 보레이트, 브리튼-로빈슨(Britton-Robinson), 카코딜레이트, 시트레이트, 콜리딘, 포르메이트, 말레에이트, 맥리바인(Mclivaine), 포스페이트, 프리독스-워드(Prideaux-Ward), 숙시네이트, 시트레이트-포스페이트-보레이트(Teorell-Stanhagen), 베로날 아세테이트, MES (2-(N-모르폴리노)에탄술폰산), BIS-TRIS (비스(2-히드록시에틸)이미노트리스(히드록시메틸)메탄), ADA (N-(2-아세트아미도)-2-이미노디아세트산), ACES (N-(카바모일메틸)-2-아미노에탄술폰산), PIPES (피페라진-N,N'-비스(2-에탄술폰산)), MOPSO (3-(N-모르폴리노)-2-히드록시프로판술폰산), BIS-TRIS PROPANE (1,3-비스(트리스(히드록시-메틸)메틸아미노)프로판), BES (N,N-비스(2-히드록시에틸)-2-아미노에탄술폰산), MOPS (3-(N-모르폴리노)프로판술폰산), TES (N-트리스(히드록시메틸)메틸-2-아미노에탄술폰산), HEPES (N-(2히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄술폰산), DIPSO (3-(N,N-비스(2히드록시에틸)아미노)-2-히드록시프로판술폰산), MOBS (4-(N-모르폴리노)부탄술폰산), TAPSO (3-(N-트리스(히드록시메틸)메틸아미노)-2-히드록시프로판술폰산), TRIZMAO (트리스(히드록시메틸아미노메탄), HEPPSO (N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-히드록시프로판술폰산), POPSO (피페라진-N,N'-비스(2-히드록시프로판술폰산)), TEA (트리에탄올아민), EPPS (N-(2-히드록시에틸)-피페라진-N'-(3-프로판술폰산), TRIC (N-트리스(히드록시메틸)메틸글리신), GLY-GLY (글리실글리신), BICINE (N,N-비스(2히드록시에틸)글리신), HEPBS (N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(4-부탄술폰산)), TAPS (N-트리스(히드록시메틸)메틸-3-아미노프로판술폰산), AMPD (2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올), 및/또는 당업자에게 공지된 임의의 기타 완충제가 포함된다.

[0052] 한 대체 구현예에서, 본 발명의 제형물은 안정하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 제공되는 제형물의 안정성은 약물 물질, 예컨대 플루티카손의 초기량의 80%, 85%, 90% 또는 95% 을 초과하는 양이 제형물 내에 존재하는, 주어진 온도에서의 기간을 말한다. 예를 들어, 본원에서 제공되는 제형물은 약 15°C 내지 약 30°C 에서 보관되어, 1, 2, 12, 18, 24 또는 36 개월 이상 동안 안정한 상태로 존재할 수 있다. 또한, 상기 제형물은 25°C 에서 1, 2, 12, 24 또는 36 개월 초과 동안 보관 후 이를 필요로 하는 대상체에 투여하기에 적합할 수 있다. 또한, 다른 대체 구현예에서, 아레니우스 동역학(Arrhenius Kinetics)을 이용하면, 약 15°C 내지 약 30°C 에서 1, 2, 12, 18, 24 또는 36 개월 초과 동안 상기 제형물을 보관한 후에는, 약물 물질(예컨대, 플루티카손)의 초기량의 80% 초과, 또는 85% 초과, 또는 90% 초과, 또는 95% 초과가 남아 있다.

[0053] 본원에서 사용되는 바와 같이, 조성물이 "장기간 보관" 동안 안정하다는 표현은, 그 조성물이 25°C 에서 1, 2 또는 3 개월 초과 복용 기간의 계산된 저장수명(shelf-life) 및 5°C 에서 1, 2 또는 3 년 이상 복용 기간의 저장 기간을 가질 경우, 이를 필요로 하는 대상체에 투여하기에 적합하다는 것을 의미한다. 본 발명의 특정 구현예에서, 아레니우스 동역학을 이용하면, 상기 보관 후 80% 초과 또는 85% 초과 또는 90% 초과 또는 95% 초과 계산된 기관지확장제가 남아 있다.

- [0054] 본 발명의 제형물은 다양한 방식, 바람직하게는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제형물은 흡입기, 예컨대 정량식 흡입기 (metered dose inhaler) 또는 건식 분말 흡입기, 취입기, 분무기 또는 임의의 통상 공지된 흡입용 약제의 투여 방법에 의해, 이를 필요로 하는 개체에 투여될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 제형물은 분무 투여된다. 한 대체 구현예에서, 본 발명의 제형물은 고혈압-강하제, 또는 이의 염 또는 에스테르를 함유하는 가압 에어로졸에 의해 개별적으로, 또는 하나 이상의 적절한 추진제와 함께, 또는 계면활성제 또는 계면활성제 혼합물과 함께 투여될 수 있다. 임의의 통상 공지된 추진제가 사용될 수 있다.
- [0055] 특정 구현예에서, 상기 조성물은 분무에 의해 투여된다. 분무된 에어로졸의 투여는 소아 및 노인 그룹을 포함하는 특정 대상 집단에서 흡입용 건식 분말을 사용하는 것보다 바람직하다.
- [0056] 또한 본원에서는, 본원에서 제공되는 조성물 및 분무기를 함유하는 조합물이 제공된다. 상기 조합물은 분무기에 대한 설명서를 포함하고, 임의로 기타 성분을 함유하는 키트로서 포장될 수 있다. 임의의 분무기가 본원에서 제공되는 키트 및 방법에 사용되는 것으로 생각된다. 특히, 본원에서 사용하기 위한 분무기는, 추진제를 함유하지 않으며 본원에서 제공되는 조성물을 포함하는 액체 제형물을 분무한다. 상기 분무기는, 압축 공기, 초음파, 또는 진동을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 분무된 미스트 (mist) 를 생성할 수 있다. 상기 분무기는 내부 배플 (baffle) 을 추가로 가질 수 있다. 상기 내부 배플은 분무기의 틀 (housing) 과 함께, 밀착에 의해 미스트로부터 큰 점적을 선택적으로 제거하여, 점적이 저장소 (reservoir) 로 되돌아오게 한다. 이렇게 생성된 미세 에어로졸 점적은 공기/산소 흡입에 의해 폐로 들어간다.
- [0057] 본원에서 사용되는 바와 같이, 분무된 용액은, 공기 중에 분산되어 에어로졸을 형성하는 용액을 말한다. 따라서, 분무된 용액은 특정한 에어로졸 형태이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 분무기는 폐 내로의 흡입을 위해 매우 미세한 액체 점적을 생성할 수 있는 기구이다. 상기 기구 내에서, 액체 또는 용액의 분무는, 이에 제한되지는 않으나 압축 공기, 초음파, 또는 진동 오리피스 (vibrating orifice) 를 포함하는 당업자에게 공지된 방법에 의해 광범위한 크기 분포를 갖는 점적의 미스트로 원자화된다. 분무기는 예컨대, 상기 기구의 틀과 함께, 밀착에 의해 미스트로부터 점적을 선택적으로 제거하는 배플을 추가로 함유할 수 있다. 따라서, 폐로 흡입되는 미스트는 미세 에어로졸 점적을 함유한다.
- [0058] 하나의 대안적인 구현예에서, 본원에 제공된 조성물은 분무를 통한 위와 같은 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 것이다. 본원에 제공된 조성물과 사용하기에는 추진제를 함유하지 않는 액체 제형물을 분무하는 분무기가 적합하다. 분무기는 예를 들어, Pari GmbH (Starnberg, Germany), DeVilbiss Healthcare (Heston, Middlesex, UK), Healthdyne, Vital Signs, Baxter, Allied Health Care, Invacare, Hudson, Omron, Breded, AirSep, Luminscope, Medisana, Siemens, Aerogen, Mountain Medical, Aerosol Medical Ltd. (Colchester, Essex, UK), AFP Medical (Rugby, Warwickshire, UK), Bard Ltd. (Sunderland, UK), Carri-Med Ltd. (Dorking, UK), Plaem Nuiva (Brescia, Italy), Henleys Medical Supplies (London, UK), Intersurgical (Berkshire, UK), Lifecare Hospital Supplies (Leies, UK), Medic-Aid Ltd. (West Sussex, UK), Medix Ltd. (Essex, UK), Sinclair Medical Ltd. (Surrey, UK), 및 그 밖의 다수로부터 입수가 가능하다.
- [0059] 본원에 사용하기 위한 분무기는 제트 분무기 (임의로는 압축기와 함께 판매됨), 초음파 분무기, 및 그 밖의 것들을 포함하지만, 여기에 한정되지는 않는다. 본원에 사용하기 위한 예시적인 제트 분무기는 Pari LC plus/ProNeb, Pari LC plus/ProNeb Turbo, Pari LC plus/DuraNeb 1000 & 2000, Pari LC plus/Walkhaler, Pari LC plus/Pari Master, Pari LC star, Omron CompAir XL Portable Nebulizer System (NE-C18 및 JetAir Disposable 분무기), Omron CompAir Elite Compressor Nebulizer System (NE-C21 및 Elite Air Reusable Nebilizer), Proneb Ultra 압축기가 있는 Pari LC Plus 또는 Pari LC Star 분무기, Pulmo-aide, Pulmo-aide LT, Pulmo-aide traveler, Invacare Passport, Inspiration Healthdyne 626, Pulmo-Neb Traverier, DeVilbiss 646, Whisper Jet, Acorn 11, Misty-Neb, Allied aerosol, Schuco Home Care, Lexan Plasic Pocet Neb, SideStream Hand Held Neb, Mobil Mist, Up-Draft, Up-Draft 11, T Up-Draft, ISO-NEB, AVA-NEB, Micro Mist, 및 PulmoMate 를 포함한다. 본원에 사용하기 위한 예시적인 초음파 분무기는 MicroAir, UltraAir, Siemens Ultra Nebulizer 145, CompAir, Pulmosonic, Scout, 5003 Ultrasonic Neb, 51 1 0 Ultrasonic Neb, 5004 Desk Ultrasonic Nebulizer, Mystique Ultrasonic, Luminscope's Ultrasonic Nebulizer, Medisana Ultrasonic Nebulizer, Microstat Ultrasonic Nebulizer, 및 MABISMist Hand Held Ultrasonic Nebulizer 를 포함한다. 본원에 사용하기 위한 기타 분무기는 5000 Electromagnetic Neb, 5001 Electromagnetic Neb 5002 Rotary Piston Neb, Lumineb I Piston Nebulizer 5500, Aeroneb' Portable Nebulizer System, Aerodose"

Inhaler, 및 AeroEclipse Breath Actuated Nebulizer 를 포함한다.

- [0060] 분무를 통해 투여하기 위한 폐고혈압 강하제를 함유하는 약학적 조성물이 제공된다. 상기 조성물은 평균 여과되어 바이알에 채워질 수 있고, 여기에는 분무기 내에서 사용되어 적합하게 분무되는 평균 단위 투여량 제형물을 제공하는 단위 투여량 바이알이 포함된다. 각각의 단위 투여량 바이알은 멸균될 수 있으며, 다른 바이알 또는 다음 투여량을 오염시키지 않으면서 적합하게 분무될 수 있다.
- [0061] 단위 투여량 바이알은 제대충전포장기 (form-fill-seal machine) 에서 또는 당업자에게 공지된 임의의 기타 적합한 방법에 의해 형성될 수 있다. 상기 바이알은 이러한 공정에 사용하기에 적합한 플라스틱 물질로 제조될 수 있다. 예를 들어, 단위 투여량 바이알을 제조하기 위한 플라스틱 물질은 저밀도 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 폴리에스테르를 포함하지만, 여기에 한정되지는 않는다. 한 구현예에서, 상기 플라스틱 물질은 저밀도 폴리에틸렌이다.
- [0062] 또다른 대안적인 구현예에서, 본 발명의 시스템은 하나 이상의 폐고혈압 강하제의 치료적 유효량의 단일 단위 투여량을 함유하는, 미리 혼합되고, 미리 측정된 수성 흡입 용액 약 0.1 내지 약 5.0 ml, 또는 약 0.5 ml 내지 약 5.0 ml, 또는 약 1.0 ml 내지 약 5.0 ml; 또는 약 0.1 ml 내지 약 3.0 ml, 또는 약 0.1 ml 내지 약 2.0 ml, 또는 약 0.5 ml 내지 약 2.0 ml, 또는 약 1 ml, 또는 약 1.5 ml, 또는 약 2.0 ml, 또는 약 2.5 ml, 또는 약 3.0 ml, 또는 약 3.5 ml, 또는 약 4.0 ml, 또는 약 4.5 ml, 또는 약 5.0 ml, 또는 약 0.1 ml 내지 약 2.25 ml, 또는 약 1.0 ml 내지 약 2.0 ml, 또는 약 2.0 ml 내지 약 2.4 ml 로 미리 채워진 하나 이상의 분배 용기를 포함한다.
- [0063] 분무에 의해 투여된 약물은 폐고혈압의 치료에서 주요한 역할을 할 수 있다. 그러나, 분무 요법의 가능한 단점은 각각의 날에 수행해야 하는 횟수 및 각각의 치료에서 걸리는 시간의 양이다. 예를 들어, 개인은 분무에 의해 1일 당 4 투여량의 흡입 용액을 투여받을 것을 필요로 할 수 있다. 일부 경우에, 2.5 ml 의 충전 용량 (fill volume) 의 기관지확장제를 운반하기에는 각각의 분무기 치료는 약 15 분, 또는 그 이상이 걸리지만, 상기 시간의 양은 사용하는 분무기의 모델에 따라 바뀔 수 있다. 분무 요법에 있어서의 시간 요구조건은 번거로울 수 있고, 개인으로 하여금 그 날 동안 요구되는 복용을 건너뛰도록 만들 수 있다. 처방된 복용 계획을 따르지 않는 효과는 개인의 상태를 악화시킬 수 있다.
- [0064] 하나의 대안적인 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 폐고혈압 강하제 흡입 용액의 용량은 약 0.1 ml 내지 약 2.25 ml, 또는 약 0.1 ml 내지 약 2 ml, 또는 약 1 ml 내지 약 2 ml, 또는 약 1.5 ml 내지 약 2 ml, 바람직하게는 약 1 ml, 약 1.5 ml, 약 2.0 ml, 또는 약 2.25 ml 이고, 이러한 충전 용량에 대해 어떠한 임상적 시도나 기타 실험을 수행하지는 않았지만, 그러한 용량이 통상적인 분무기 충전 용량 용액 (예를 들어, 2.5 ml 또는 3.0 ml 의 충전 용량) 에 비하여 더 이득이라고 여겨지며, 이는 이들로 인해 개인이 각각의 분무 치료 동안 더 짧은 시간 내에 더 많은 약제 (예를 들어, 하나 이상의 폐고혈압 강하제) 를 투여받을 것을 가능하게 할 것이기 때문이다. 또한, 본 발명의 충전 용량은 분무기 요법에서 통상적인 취급 복잡성을 최소화시킬 것이고, 이것이 분무기의 수명을 연장시킬 수 있다고 여겨진다.
- [0065] 하나의 대안적인 구현예에서, 본 발명의 상기 충전 용량은 각각의 분무 치료의 시간을, 통상적인 분무기 치료 (예를 들어, 2.5 ml 또는 3.0 ml 의 충전 용량) 에 비하여 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % 또는 80 % 이상으로 감소시킬 수 있다. 또다른 대안적인 구현예에서, 본 발명의 충전 용량은 각각의 분무 치료를, 통상적인 분무기 치료 (예를 들어, 2.5 ml 또는 3.0 ml 의 충전 용량) 에 비하여 약 12, 10, 9, 8, 6, 5, 4, 3 분, 또는 그 미만까지 감소시킬 수 있다. 치료의 완료에 걸리는 시간의 양을 감소시키는 것은, 개인이 처방된 투약 계획을 따르고 처방된 약제로부터 최적의 이득을 달성하는 것이 보다 쉬워짐을 의미한다.
- [0066] 통상적인 분무기 치료의 또다른 가능한 단점은 투여 도중의 약제의 손실이다. 통상적인 분무기 용액은 약 2.5 ml, 또는 그 이상의 충전 용량의 흡입 용액을 함유한다. 예를 들어, 2.5 ml 이상을 함유하는 흡입 용액을 분무하는 경우, 치료 후 약 0.7 ml 의 용액이 분무기 시스템 내에 남는데, 이 양은 사용하는 분무기의 모델에 따라 바뀔 수 있다. 이러한 경우, 개인은 흡입 약제의 처방된 복용량 또는 최적의 복용량을 투여받지 못한다. 예를 들어, 하루 동안, 각각의 치료 후 분무기 시스템 내에 남는 잔류 약제에 기인하여, 개인은 처방받은 약제의 1일 분량 중 대략 2.1 ml, 또는 그 이상을 투여받지 못하게 된다.
- [0067] 본 발명의 하나 이상의 폐고혈압 강하제 흡입 용액의 충전 용량은, 통상적인 흡입 용액 (예를 들어, 2.5 ml 또는 3.0 ml 의 충전 용량) 과 비교하는 경우, 치료 후 분무기 시스템 내에 남는 용액의 양이 더 적게 될 것이라고 여겨진다. 분무기 시스템 내에 남는 용액이 더 적다는 것은 각각의 치료 도중에 더 많은 약제 (예를 들어, 하나 이상의 폐고혈압 강하제) 가 개인에게 투여된다는 것을 의미한다. 하나의 대안적인 구현예

에서, 각각의 치료 후 분무기 시스템 내에 남는 용액의 양은 본 발명의 하나 이상의 폐고혈압 강하제 흡입 용액, 예를 들어, 2.5 mg 알부테롤 및 0.5 mg 이프라트로핀 브로마이드를 함유하는 흡입 용액의 0.50 ml 미만, 또는 0.30 ml 미만, 또는 0.20 ml 미만 또는 0.10 ml 미만 또는 0.05 ml 미만일 수 있다.

[0068] 효과적인 분무기 치료의 중요한 인자는 약제가 폐 속으로 깊이 침투되도록 깊게 숨을 들이쉬는 것, 및 약제가 폐 내에 양호하게 체류하도록 하는 안정적인 호흡-유지이다. 예를 들어, 약 0.1 ml 내지 약 2.0 ml 의 충전 용량의 흡입 용액을 분무기 속으로 투여하는 것이 치료 도중 개인이 깊게 숨을 들이쉬려는 노력의 치료적 효과를 최적화할 것이고, 또한 개인의 호흡-유지 노력의 치료적 효과를 최적화할 것이라고 여겨진다. 이것은 단축된 치료 시간 및 용액 내 하나 이상의 폐고혈압 강하제의 농도 증가에 기인한다.

[0069] 따라서, 하나의 대안적인 구현예에서, 본 발명은, 폐고혈압으로 고통받는 개인의, 환자 관리를 용이하게 하고, 투약 오차를 감소시키고, 분무기 치료 시간을 감소시키고, 분무 요법의 효율 및 효능을 개선시키고, 또는 치료적 순응도를 강화시키는 방법이다. 하나의 대안적인 구현예에서, 그러한 방법은 본 발명의 흡입 용액 약 0.1 ml 내지 약 2.0 ml 를 분무기 챔버 속으로 넣는 단계를 포함할 수 있다. 분무기는 분무기의 챔버와 연결된 마우스피스나 안면마스크를 갖추고 있다. 마우스피스 또는 안면마스크는 개인의 입 또는 안면에 아주 근접하여 위치한다. 흡입 용액은 미스트 (mist) 형태로, 개인이 마우스피스 또는 안면마스크 속으로 호흡하는 동안, 분무기 챔버로부터 마우스피스 또는 안면마스크를 통해 개인에게 전달될 수 있다. 개인은 분무 치료가 끝날 때까지 마우스피스 또는 안면마스크 속으로 호흡을 계속한다. 이것은 약 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 또는 3 분이 걸릴 수 있다. 대안적인 구현예에서, 적어도 실질적으로 모든 미스트가 분무기 챔버로부터 제거될 때 분무 치료가 끝난다. 이것은 약 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 또는 3 분이 걸릴 수 있다. 본 발명의 하나의 대안적인 구현예에서, 각각의 하나 이상의 용기 내의 흡입 용액의 투여량은 분무에 의해 1일 당 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 회 투여될 수 있다.

[0070] 또다른 대안적인 구현예에서, 본 발명의 시스템/키트는, 흡입 용액을 사용하여 만성 폐쇄성폐질환과 관련된 기관지경련을 완화할 수 있음을 나타내는 라벨을 추가로 가질 수 있다. 하나의 대안적인 구현예에서, 그 라벨은 각각의 하나 이상의 용기 내의 흡입 용액에 관련된 효능, 복용량, 투여, 금기 및 부작용 자료를 포함하는 지시사항을 포함할 수 있다. 금기 자료는 각각의 하나 이상의 용기 내의 흡입 용액이 흡입 용액 내에 함유된 임의의 성분에 대하여 과민증이 있는 사람에게 대하여 금기를 나타냄을 가리키는 자료를 포함할 수 있다.

[0071] 상기 투여량 및 투여 자료는 또한, 하나 이상의 각 용기 내의 흡입 용액의 권고 용량을 분무에 의해 1일 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 회 투여할 수 있음을 지시하는 자료를 포함한다.

[0072] 대안적인 구현예에서, 본 발명은 또한 기관지경련을 포함한 폐고혈압과 관련된 증상의 완화에 사용되는 장치를 포함한다. 상기 장치는 라벨, 서면 설명서 또는 그 위에 지시 사항 (indicia) 을 포함하는 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 상기 장치는, 폐고혈압과 관련된 증상으로 고통받는 환자를, 단일 바이알 내에 치료적 유효량의 하나 이상의 폐고혈압 강하제(reducing agent) 단일 투여량을 포함하는 하나 이상의 사전포장된, 멸균성, 사전혼합된, 사전계량된 및/또는 무(無)-BAC 의 흡입 용액으로 치료할 수 있음을 나타내는 지시 사항을 포함할 수 있다. 흡입 용액은 분무기에서의 분무에 적합하다. 상기 장치는 또한 상기 증상을 치료하기 위해 상기 흡입 용액을 이용하는 설명서를 환자에게 제공하는 지시 사항을 포함할 수도 있다.

[0073] 본 발명의 흡입 제형물은, 다른 것들 중에서, 원발성 폐고혈압, 속발성 고혈압, 및 표 1 에 나타낸 클래스 I-IV 를 포함하는 (그러나 이에 제한되지 않음) "폐고혈압" (이 용어는 본원에 정의된 바와 같음) 을 치료하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제형물은 호흡계 및/또는 저산소혈증의 장애와 관련된 폐고혈압의 하기 증상 중 하나 이상을 치료 또는 개선하는 데 사용될 수 있다: 만성 폐쇄성 폐질환, 간질성 폐질환, 수면장애성 호흡; 폐포 저환기 질환; 고소(high altitude) 에의 만성 노출; 신생아 폐질환; 및 폐포-모세혈관 이상형성증(alveolar-capillary dysplasia). 표 1 의 정보는 오로지 예시적 목적으로 제시된다. 이는 본 발명의 범위를 제한하고자 함이 아니다.

표 1

[0074]

클래스	설명
I	폐고혈압으로 인한 신체적 활동의 제한이 없는 폐고혈압 환자. 일상적 신체 활동은 과도한 호흡 곤란 또는 피로감, 흉통 또는 준실신(near syncope)을 유발하지 않음.

II	신체적 활동에 경미한 제한이 있는 폐고혈압 환자. 이런 환자는 휴식시에는 편안하나, 일상적 신체 활동은 과도한 호흡 곤란 또는 피로감, 흉통 또는 준실신을 유발함.
III	신체적 활동에 뚜렷한 제한이 있는 폐고혈압 환자. 이런 환자는 휴식시에는 편안하나, 일상적 신체 활동에 못 미치는 활동으로도 과도한 호흡 곤란 또는 피로감, 흉통 또는 준실신을 유발함.
IV	증상이 없이 어떠한 신체적 활동도 수행이 불가능한 폐고혈압 환자. 이런 환자는 우심부전 증상을 나타냄. 호흡 곤란 및/또는 피로감이 휴식시에 존재할 수 있으며, 어떠한 신체 활동에도 불편감이 증가함.

[0075] 본 발명의 제형물은 하나 이상의 폐고혈압 강하제를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 본 발명의 제형물은 ACEI, ARB, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제, 또는 이들의 임의의 조합물 중 하나를 포함한다. 상기 조합물은 본원의 폐 강하제 중 임의의 하나를 명백히 배제할 수 있다. 대안적 구현예에서, 본 발명의 제형물은 ARB, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제와 조합된 ACEI 를 포함한다.

다른 구현예에서, 본 발명의 제형물은 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제와 조합된 ARB 를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 제형물은 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제와 조합된 베타-차단제를 포함한다. 또 다른 구현예에서는, 본 발명의 제형물은 칼슘-채널 차단제 및 혈관확장제를 포함한다. 본원의 한 대안적 구현예에서, 본 발명은 ACEI, ARB, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제 중 3 가지 이상의 임의의 조합물을 포함한다.

[0076] 또한, 본 발명의 제형물은 하나 이상의 다른 약물 또는 치료법과 병용 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 제형물은 와파린 (Coumadin) 과 같은 항응고제와 함께 투여될 수 있으며, 이는 혈전증 예방을 위해 추천되며, 원발성 폐고혈압 환자의 생명을 연장시키는 것으로 드러났다. 폐고혈압 환자는 느린 폐혈류, 팽창된 우심방, 정맥부전증 및 관련 신체활동 부족으로 인하여 혈전색전증에 걸리기 쉽다.

[0077] 또한, 본 발명의 제형물은 디곡신 (Lanoxin) 과 같은 수축촉진제와 함께 또는 조합하여 투여될 수 있으며, 디곡신은 우심실부전 및 원발성 폐고혈압을 앓는 환자에게 바람직한 급성 혈류동역학적 효과를 유발하는 것으로 나타났다. 단기간에 비경구 투여된 수축촉진 약물 또한 본 발명의 제형물과 함께 투여될 수 있다. 게다가, 저산소증은 강력한 폐혈관수축제이므로, 본 발명의 제형물을 저산소혈증 환자의 수명을 연장시키는 것으로 알려진 저유량의 보조 산소 치료법(low-flow supplemental oxygen therapy) 과 병행하여 투여될 수 있다.

[0078] 또한, 본 발명의 제형물은 폐고혈압 및 우심실부전증 환자의 혈량 과부하를 완화하는 데 유용한 저염식 및/또는 이뇨제와 병행하여 투여될 수 있다. 그러나, 과도한 이뇨 및 심박출량의 추가적 감소는 피해야 한다.

[0079] 본 발명은 또한 동물과 인간을 포함하는 포유류의 폐고혈압 치료 방법에 관한 것이다. 한 구현예에서, 치료적 유효량의 고혈압-강하성 약학적 제제를, 이를 필요로 하는 포유류에 투여한다. 대안적 구현예에서, 본 발명의 제형물을 사전계량, 사전혼합 및 사전포장한다. 한 구현예에서, 본 방법 발명의 제형물은 약 0.01 mg/ml 내지 약 20 mg/ml 의 하나 이상의 ACEI, ARB, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제, 또는 이의 임의의 조합물을 포함한다. 대안적 구현예에서, 제형물은 멸균되고/되거나 안정하다. 다른 구현예에서, 제형물은 무방부제이다.

[0080] 다른 대안적 구현예에서, 본 발명의 방법은, 치료적 유효량의 고혈압-강하성 약학적 제제를 포함하는 흡입 용액을, 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하며, 상기 흡입 용액은 분무기, 예컨대 제트 분무기, 초음파 분무기 및 호흡 작동 분무기(breath-actuated nebulizer)를 포함하는 (그러나 이에 한정되지 않음) 분무기를 통해 투여된다. 바람직하게, 상기 분무기는 적절한 공기 유량을 갖는 공기 압축기에 연결된 제트 분무기이다. 상기 분무기는 마우스피스 또는 적절한 안면 마스크를 갖추고 있다.

[0081] 본 발명은 또한 포유류의 폐고혈압 치료를 위한 시스템 및/또는 키트에 관한 것이다. 한 구현예에서, 본 발명의 키트는 치료적 유효량의 폐고혈압 강하제를 함유하는 제형물을 포함한다. 대안적 구현예에서, 상기 제형물은 사전계량, 사전혼합 및/또는 사전포장된다. 바람직하게, 흡입 용액은 멸균되어 있다.

[0082] 본 발명의 시스템 및/또는 키트는 또한 사용자의 복약 이행을 촉진하기 위해 고안된 설명서를 포함할 수 있다. 본원에 사용되는 설명서란, 임의의 라벨, 삽입물 등을 말하며, 이는 하나 이상의 포장재 표면에 위치할 수 있거나, 또는 이는 별도 시트, 또는 이의 임의의 조합물 상에 제공될 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 본 발명의 시스템 및/또는 키트는 본 발명의 제형물의 투여 설명서를 포함한다. 한 구현예에서, 상기 설명서는 본 발명의 제형물이 폐고혈압의 치료에 적합하다는 것을 표시한다. 상기 설명

서는 또한 투여량에 대한 설명, 및 분무기를 이용한 투여에 관한 설명을 포함할 수 있다.

- [0083] 폐고혈압의 약물 치료법의 미(未)준수 및 투약 실수는 상당한 문제가 될 수 있다. 이러한 문제는, 폐고혈압 환자에게 사전포장, 사전혼합, 사전계량된 양의, 하나 이상의 폐고혈압 강하제를 포함하는 흡입 제형물을 제공함으로써 현격하게 줄일 수 있다. 이러한 방식으로 상기 화합물을 제공함으로써, 적절한 투여량을 준비하는 데 있어서 간편함을 제고하고 혼동을 피하여 폐고혈압 치료법을 간단하게 한다.
- [0084] 한 대안적 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 고혈압 강하제의 치료적 유효량을 사전포장, 사전혼합, 사전계량 및/또는 단위 투여량의 양으로 제공함으로써 상술한 문제를 극복할 수 있다. 한 대안적 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 사전충전된 용기 (prefilled container)를 포함한다. 상기 하나 이상의 용기는 각각 치료적 유효량의 하나 이상의 폐고혈압 강하제를 포함하는 수용액의 단일 투여량 단위를 포함한다. 상기 방식으로 흡입 용액을 제공함으로써, 치료를 위한 적절한 투여량을 확보하기 위해 상기 약물을 희석 또는 혼합할 필요가 제거된다. 또한, 특별한 약학적 조제가 불필요하므로, 투약 사고 가능성이 줄어든다. 게다가, 흡입 용액을 사전혼합된, 즉시 이용가능한 (ready to use) 형태로 제공하면 교차오염의 위험 및 약물의 낭비가 줄어든다.
- [0085] 본 발명의 다른 특징은 종래 폐고혈압 치료에 비해 개선된 사용자의 복약이행 및 삶의 질을 포함한다. 임의의 폐고혈압 치료의 복약이행의 수준이 부분적으로 사용자의 의욕 및 개별 투여 (individual dispensing) 치료의 기술에 의존한다 할지라도, 조절 인자, 예컨대, 치료를 받는 것의 바람직성뿐 아니라 치료제의 분배 용이성에 의해 복약이행이 개선될 수 있다.
- [0086] 본 발명은 편리하고, 신속하고, 신뢰성 있는 폐고혈압 치료를 제공하고, 전통적 폐고혈압 치료에 대한 개선을 명백히 나타낸다. 또한, 본 발명은 폐고혈압 치료를 위한 치료적 유효량의 하나 이상의 폐고혈압 강하제의 단일 단위 투여량을 함유하는, 사전혼합 및 사전계량된 흡입 용액을 포함하는 하나 이상의 분배 용기의 제공에 의해 사용자 복약이행을 용이하게 하도록 고안된다. 상기 용기는 폐고혈압 치료 방법에서 이용되거나, 또는 이의 치료를 위한 시스템 및/또는 키트에 포함될 수 있다.
- [0087] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 사전충전된 분배 용기를 구성 및 보관하기 위한 시스템 및/또는 키트를 제공하는데, 각각의 용기는 사전혼합 및 사전계량된 용액을 함유한다. 상기 흡입 용액은 치료적 유효량의 하나 이상의 폐고혈압 강하제의 단일 단위를 함유한다. 상기 시스템 및/또는 키트는 사전포장된 형태의 상기 용기를 제공할 수 있다. 하나 이상의 용기는 LDPE 와 같은 반투과성 플라스틱을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 플라스틱으로 이루어질 수 있다. 상기 용기는 또한 Twist-Flex™ 탭 (top) 을 포함할 수 있는데, 상기 탭은 잡기 쉬운 탭과 같은 핸들을 포함하므로, 예를 들어, 손으로 상기 탭을 비틀어 제거함으로써 상기 용기를 개방할 수 있다. 상기 Twist-Flex™ 탭은 용액의 용이한 분배를 가능하게 하고, 흡입을 방지하고, 탭을 절단하거나 떼어냄으로써 용기를 개방할 필요를 없애므로써, 교차 오염을 감소시킨다는 점에서 유리하다.
- [0088] 하나의 대안적 구현예에서, 상기 용기의 디자인은 U.S. Pat. Des. Nos. 317,715; 296,869; 289,609; 또는 275,732 에 예시된 디자인들을 실질적으로 따르며, 이들은 본 명세서에서 참조로써 인용된다. 하나 이상의 반투과 단일 단위 투여량 용기는 알루미늄 호일 (foil) 주머니에 사전포장될 수 있는데, 상기 호일은 환경오염 물질 및 빛에 대한 보호벽을 제공한다. 상기 벽은 흡입 용액의 저장 수명 및 안정성을 향상시킨다.
- [0089] 또다른 대안적 구현예에서, 본 발명은 폐고혈압 환자에 적합한 사전포장된 흡입 시스템 및/또는 키트로 이루어진다. 상기 사전포장된 시스템 및/또는 키트는 하기를 포함한다: (a) 치료적 유효량의 하나 이상의 폐고혈압 강하제의 하나 이상의 단일 단위 투여량; (b) 폐고혈압 치료로서 상기 단위 투여량의 사용을 위한 투여 설명서; 및 (c) 하나 이상의 폐고혈압 강하제의 하나 이상의 단위 투여량으로 사전충전된 분배 용기.
- [0090] 본 발명의 제형물은 본원에 기술된 성분을 상온 또는 승온에서 철저히 혼합하여 임의의 통상의 방법으로 제조함으로써, 성분의 용해도를 적절히 달성할 수 있다.
- [0091] 포장재, 본원에 제공되는 제형물을 함유하는 제조 물품은 폐고혈압과 관련된 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선에 유용할 수 있다. 상기 제조 물품은 또한 폐고혈압과 관련된 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선에 사용되는 조성물을 나타내는 라벨을 포함할 수 있다.
- [0092] 하나의 대안적 구현예에서, 본원에 제공되는 제조 물품은 포장재를 포함한다. 약학 제품의 포장에 사용되는 포장재는 당업계에 공지되어 있다. 약학적 포장재의 예로는, 블리스터팩 (blister pack), 병, 튜브,

흡입기, 펌프, 백, 바이얼, 용기, 주사기 (syringe), 병, 및 선택된 제형물 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장재가 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

발명의 효과

[0093] 본 발명은 포유류 (예컨대, 인간) 에서의 폐고혈압의 치료를 위한 흡입용 제형물에 관한 것으로서, 상기 제형물은, 이에 제한되지는 않으나, 안지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제, 베타-차단제, 칼슘-채널 차단제 또는 혈관확장제, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하는 하나 이상의 고혈압 강하제를 함유한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094] [실시예]

[0095] 본원에서, 실시예 1-4 는 본 발명의 제형 및 방법을 예시하기 위해 제공되지만 이를 한정하는 것은 아닌 예상 실시예이다. 상기 제형물을 수득하고 최적화하기 위한 특정 조성물은 변화될 수 있고, 변화가 요구될 수 있음이 이해되어야 한다. 필요한 경우, 하기 예상 실시예에서의 이러한 변형 및 변경은 당업계에서 일반적이고 당연한 것이며, 본 발명을 한정하기 위해 사용되는 것이 아니다.

[0096] 예상 실시예 1-4 는 폐고혈압 환자에 대한 분무 투여에 적합할 것으로 생각된다. 제형물은 멸균될 수 있다. 상기 제형물의 목적은 이를 필요로 하는 포유류 (예컨대, 인간) 에 폐고혈압 강하제의 국소적 전달을 제공하는 것이다.

실시예 1

표 2

[0098] 에날라프릴라트 (s-1-[N-(1-카르복시-3-페닐프로필)-L-알라닐]-L-프랄린 데하이드레이트	2.0-10.0 mg/ml
염화나트륨	2.0-10.0 mg/ml
수산화나트륨	충분량
물	충분량

[0099] 실시예 1 은 ACEI 에날라프릴 (enalapril) 을 함유하는 제형의 예상 실시예이다. 용액에 염화나트륨을 첨가하여 등장성을 조절할 수 있고, 수산화나트륨을 첨가하여 용액의 pH 를 조절할 수 있다. 실시예 1 의 용액은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

실시예 2

표 3

[0101] 아테놀롤 (벤젠아세트아미드, 4-[2-히드록시-3-(1-메틸에틸)아미노 프로폭시])	1.0-10.0 mg/ml
염화나트륨	2.0-10.0 mg/ml
시트르산나트륨	충분량
시트르산	충분량
물	충분량

[0102] 실시예 2 는 베타-차단제인 아테놀롤을 함유하는 제형물의 예상 실시예이다. 용액에 염화나트륨을 첨가하여 등장성을 조절할 수 있고, 수산화나트륨 및 시트르산을 첨가하여 용액의 pH 를 조절할 수 있다. 실시예 2 의 용액은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

실시예 3

표 4

[0104] 에포프로스테놀	0.1-3.0 mg/ml
Span 85	0.2-2.0 mg/ml
물	충분량

[0105] 실시예 3 은 혈관확장제인 에포프로스테놀을 현탁액 형태로 함유하는 제형의 예상 실시예이다. Span 85 를 유화제로서 첨가할 수 있다. 실시예 3 의 현탁액은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0106] 실시예 4

표 5

[0107] 트레프로스티닐 나트륨	0.1-10.0 mg/ml
염화나트륨	2.0-10.0 mg/ml
수산화나트륨	충분량
시트르산	충분량
물	충분량

[0108] 실시예 4 는 혈관확장제인 에포프로스테놀을 함유하는 제형물의 예상 실시예이다. 용액에 염화나트륨을 첨가하여 등장성을 조절할 수 있고, 수산화나트륨 및 시트르산을 첨가하여 용액의 pH 를 조절할 수 있다. 실시예 4 의 용액은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0109] 본원에서, 도면 및 첨부물은 오직 예시의 목적을 위해 사용되며, 본 발명의 범주를 한정하고자 하는 것이 아니다. 또한, 본원에 기재된 실시예에 대한 다른 변형 및 변경이 당업자에게 자명할 것으로 이해되어야 한다. 그러한 변형 및 변경은 본 발명의 정신 및 범주에서 벗어나지 않고, 그것의 필연적 잇점을 손상시키지 않고 이루어질 수 있다. 따라서, 그러한 변형 및 변경은 첨부된 특허청구범위에 의해 보호하고자 한다. 또한, 본 발명은 본원에 기술된 요소 및 단계를 적절히 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 이로 본질적으로 구성될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 기술된 발명은 본원에 구체적으로 기술되지 않은 임의의 요소 또는 단계를 적절히 포함하거나 또는 이의 부재 하에 실행될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 기술된 하나 이상의 단계는 또다른 단계와 동시에 수행될 수 있다.